

脉用药方式降低药物 ADR 发生率。

3.4 不良反应的表现及对身体的损害 根据 WHO 药品不良反应术语集累及的系统-器官代码检索进行分类。其中皮肤及其附件损害、全身性损害、胃肠系统损害、中枢及外周神经系统损害、呼吸系统损害、心外血管损害发生率较高,不良表现多以症状为主,生化和影像学定性、定量的指标在报告中显示较少。这指导我们在今后的不良反应主动监测应关注客观指标。

3.5 不良反应与合并用药、给药疗程及关联性评价分析 图 3 结果表明,两种以上药品并用发生不良反应构成比为 20.87%,单药引起的 ADR 为 79.13%,单药所占的构成比较高。图 5 显示大多数药品的不良反应发生在当天用药,长疗程的用药发生的 ADR 比率相对较低。上述情况与不良反应临床表现具有一致性,表明收集的不良反应报告多以患者的外在的体征密切相关,而关于定性和定量的客观指标往往被报告人员忽略。因果关系评价以单位评价、甘肃省不良反应中心和国家不良反应中心评价为主,图 4 显示有效的 ADR 报表(包括肯定、可能、很可能)为 96.79%,有效报表较以前提高。

3.6 不良反应分级及转归分析 图 6 中显示一般的不良反应为 84.88%,新的和严重的 ADR 构成比仅为 15.12%,低于世界卫生组织的标准(>30%)的标准,也低于上海地区的报告率^[9]。在图 7 的数据中有 1.22% 的严重的 ADR 的转归情况为后遗症或者导致死亡,大部分不良反应都能够好转和治愈。因此提示医务人员,药品不良反应是药品的属性,对于发生药品不良反应的患者及时采取救治措施,大部分患者预后较好。

以上报道的 ADR 并不能完全反应全院所有的 ADR,还存在漏报的现象,部分报表信息不完整,但是能反应我院不良反应基本状况,特别是肿瘤药的不良反应报告率较前大大的提高,这为我们今后开展肿瘤药的医院集中监测提供了基础数据。这也提示在医院自发呈报提供信息的局限性,医院开展医院集中监测有利于提高 ADR 报告数量和质量,有利于提高新的和严重的 ADR 报告,为保证患者用药安全提供全面的数据。

参考文献:

- [1] Hossein K, Niayesh M, Narjes H. Improvement of knowledge, attitude and perception of healthcare workers about ADR, a pre- and post-clinical pharmacists' interventional study[J]. *BMJ open* 2012, 2(1):367.
- [2] Lövborg H, Eriksson LR, Jönsson AK, *et al.* A prospective analysis of the preventability of adverse drug reactions reported in Sweden[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 19:1-7.
- [3] Pirmohamed M, James S, Meakin S, *et al.* Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients[J]. *BMJ*, 2004, 329(3): 15-19.
- [4] Thomsen LA, Winterstein AG, Søndergaard B, *et al.* Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care[J]. *Ann Pharmacother*, 2007, 41(9): 1411-1426.
- [5] 张象麟. 药物临床信息参考 2008[M]. 重庆:重庆出版社, 2008:1-36.
- [6] 国家药品不良反应中心,国家食品药品监督管理局药品评价中

心. WHO 药品不良反应术语集[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:1-172.

- [7] 尤海生,董亚琳,董卫华,等. 676 例药品不良反应报告分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2009, 29(24):2138-2140.
- [8] 王瑜歆,王春婷,杨月明. 2006 年全国儿童严重不良反应报告分析[J]. *中国新药杂志*, 2010, 19(5):453-456
- [9] 李婧,盛红彬. 宝山区 405 例新的 / 严重的药品不良反应报告分析[J]. *中国药物警戒*, 2011, 8 (12):755-758.

[收稿日期]2012-03-15

雷公藤多苷治疗肾移植后蛋白尿致精液异常 1 例

许佳音 (厦门大学附属第一医院药学部,福建 厦门 361022)

[关键词] 雷公藤多苷;精液分析;不良反应

[中图分类号] R979.5 [文献标识码] B [文章编号] 1001-5213(2012)21-1777-02

雷公藤多苷是临床常用的免疫抑制剂之一,具有广泛的抗炎、免疫抑制活性,其在肾脏病领域发挥了重要作用。刘俊铎等人^[1-2]先后开展了雷公藤多苷在治疗肾移植后蛋白尿方面的研究。但目前国内尚无该治疗中出现的精液异常的相关报道。笔者现将我院门诊的 1 例性腺抑制病例报道如下。

1 临床资料

患者男性,27 岁,因“发现蛋白尿 2 年”于我院肾内科门诊复诊。3 年前因慢性肾衰竭(终末期)于某军区总医院行肾移植术治疗,术后运用骁悉及普乐可复治疗。2 年前因随访复查尿常规发现蛋白定性阳性,开始加用雷公藤多苷片(20 mg, tid)。期间,尿蛋白降至微量,血常规、肝功能等均正常。5 月前因患者有生育需求予行精液分析,结果提示:排精量 2 mL;酸碱度 7.0;精子活率 21.43%;精子活力不正常;精子密度 $2.87 \times 10^6 / \text{mL}$ 。考虑雷公藤多苷片抑精作用可能,停用 2 月后复查精液。3 月前再次行精液分析,结果提示:排精量 1.5 mL;酸碱度 7.2;精子活率 88.41%;精子活力正常;精子密度 $8.49 \times 10^6 / \text{mL}$ 。1 月前复查提示:排精量 2.0 mL;酸碱度 7.3;精子活率 89.20%;精子活力正常;精子密度 $23.00 \times 10^6 / \text{mL}$ 。

2 讨论

雷公藤多苷属于雷公藤根芯部分的水-氯仿提取物,其生物活性由多种成分(主要是多苷类及微量二萜类,少量生物碱和一些五环类)协同作用产生。雷公藤多苷具有独特免疫调节机制和抗肾小球基底膜炎症、抗增殖作用。目前,雷公藤多苷是临床应用最广泛的雷公藤制剂之一。肾移植后蛋白尿的处理是较为棘手的问题,无论从致病机制还是从病理形态上,往往存在多重因素的共同作用。而雷公藤多苷对肾移植后各种原因引起的蛋白尿有良好的治疗效果。

该患者在合理用药情况下出现精液异常,在停用雷公藤多苷片 4 月后精液各项重要参数均恢复正常,期间仍维持骁

[作者简介] 许佳音,男,本科,药师,研究方向:医院药学,电话:0592-6248115, E-mail: joy34523@163.com

悉及普乐可复的免疫抑制治疗,故考虑为雷公藤多苷片引起的药品不良反应。雷公藤多苷只含有微量的二萜类和生物碱类,故相对于其他雷公藤制剂及提取物毒性较小。但仍应注意其不良反应,例如雷公藤多苷对生殖内分泌系统的影响等。钱叶勇等^[3]对 64 例肾移植患者进行分组治疗并观察生殖系统变化,同时研究肾移植大鼠模型的生殖系统变化,结果表明:在临床治疗剂量下,雷公藤多苷对生殖系统的影响明显。男性患者服用后,精子数量及活动能力明显低于对照组;女性患者服药后均出现不同程度的月经紊乱,月经周期不规则;影响较重者为闭经。动物实验的组织学观察也证实了雷公藤多苷对生殖器官具有损害作用。组织学比较,其对睾丸的损伤作用比卵巢严重^[3]。雷公藤多苷可以影响睾丸中精子的形成过程,导致畸形精子数增多,并影响附睾精子成熟,直接损伤成熟精子,产生可逆性不育。睾丸内的精子细胞及精子减少,曲细精管出现病理形态的细胞及多核巨细胞,附管内可见精子断头及脱落细胞。张彬的研究^[4]提示,雷公藤多苷的雄性抗生育作用机制不是直接抑制垂体—睾丸轴的分泌功能,而是选择性地作用于睾丸生精细胞,抑制精子的变态与成熟而实现的。

通过本例提示临床医师在使用该药时,应注意其生殖系统不良反应,合理用药;用药时密切观察,对于近期有生育需求的男性患者应行精液分析检测;停用药物是恢复精子数量、质量的可靠手段。另外,建立雷公藤多苷不良反应的监测体系可以为该药的安全性评价提供依据,对于预防不良反应的发生有重要的意义^[5]。

参考文献:

- [1] 刘俊铎,宋文利.雷公藤多甙治疗肾移植后的蛋白尿 22 例[J].中华器官移植杂志,2005,26(7):437.
- [2] 高文波,王亚伟,朱有华.雷公藤多甙在肾移植术后蛋白尿中的应用[J].实用医学杂志,2007,23(5):733-734.
- [3] 钱叶勇,石炳毅,梁春泉,等.雷公藤多甙对肾移植受体生殖器官的影响作用.中华泌尿外科杂志,2002,23(4):209-211.
- [4] 张彬.雷公藤多甙(GTW)抗雄性生育活动的研究[J].中国现代医学杂志,2002,12(4):16-17,20.
- [5] 黄真,毛庆秋.雷公藤多甙的临床应用、不良反应及预防[J].药品评价,2005,2(2):125-128.

[收稿日期]2012-03-07

甲磺酸伊马替尼致过敏性休克 1 例

陈文举,宋金森,姚惠凤,刘艳芳,张玉山,李秋莉,方惠娟 (中国人民解放军第 150 中心医院药剂科,河南 洛阳 471031)

[关键词] 甲磺酸伊马替尼;格列卫;过敏性休克

[中图分类号] R979.1 [文献标识码] B [文章编号] 1001-5213(2012)21-1778-02

1 临床资料

患者,女,54 岁,有碘过敏史,2011 年 4 月因“小肠间质瘤”术后肝转移,服用甲磺酸伊马替尼片 400 mg,po,qd[格列卫,100 mg/片,诺华制药(瑞士)有限公司,批号不详],出现

重度水肿,皮疹,心慌不适(心率约 90 次/分),低热(37.0~38.5℃之间波动),停药,对症治疗后症状缓解,暂时未再服用,采用其他治疗措施。

2012 年 2 月中旬彩超提示:肝转移灶较前进展。2012 年 2 月 27 日 12:40 患者再次服用甲磺酸伊马替尼片 400 mg[格列卫,100 mg/片,诺华制药(瑞士)有限公司,批号 S0154],16:00 出现双手瘙痒,恶心,逐渐加重至全身水肿,皮肤潮红。期间未服用其它药物。

急诊入院,17:00 出现心慌不适,给予地塞米松磷酸钠注射液 5 mg,im,异丙嗪注射液 25 mg,im,继续观察。患者神志清,精神差,17:20 突然出现脸色苍白,口唇紫绀,胸闷,查心率 130 次/min,血压 80/50 mmHg,听诊:节律整齐,心音低钝,三尖瓣听诊区可闻及 3/6 收缩期吹风样杂音,肺动脉瓣听诊区第二心音亢进。立即给予低流量持续吸氧,同时静脉滴注 0.9%氯化钠注射液 100 mL+注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(甲强龙)40 mg,葡萄糖氯化钠注射液 500 mL+维生素 C 注射液 2 g,30 min 后,患者胸闷症状缓解,面色红润,监护示:心率 95 次/min,血压 110/65 mmHg,呼吸 22 次/min,SpO₂ 98%。

2 讨论

1983 年 Mazur 和 Clark^[1]将一组既无平滑肌分化表现又无神经源性分化表现的肿瘤命名为“胃肠间质瘤”(gastro-intestinal stromal tumor,GISTs),是一种独立起源于胃肠道间质干细胞的,组织学上以梭形细胞和上皮样细胞为主的胃肠道间叶源性肿瘤。GISTs 对放化疗不敏感,术后复发率高,自 2001 年 Joensuu 首次报道使用甲磺酸伊马替尼治疗 GISTs 取得成功后,GISTs 的治疗便进入了分子靶向治疗时代。甲磺酸伊马替尼是某些 III 型酪氨酸激酶受体家族成员的选择性抑制剂,作用靶点包括 Kit 和 PDGFR 以及 Abl 家族,抑制 Bcr-Abl 表达,通过与 ATP 竞争性结合酪氨酸激酶催化部位的核苷酸结合位点,阻止磷酸基团从三磷酸腺苷向蛋白质底物转移,使之不能催化底物酪氨酸残基的磷酸化而激活下游效应分子的信号转导,从而导致细胞增殖受到抑制,诱导细胞凋亡^[2-3]。

甲磺酸伊马替尼对胃肠间质瘤有较好的疗效,查阅相关文献^[4-5]及药品说明书载常见不良反应:恶心、呕吐、腹泻,肌痛,肌肉痛性痉挛,皮疹,水滞留,骨髓抑制,心脏毒性,肝脏毒性等。说明书载过敏性休克属非常罕见的不良反应(<1/10 000)。检索万方期刊全文数据库(CNKI,1994-2012 年):检索词为“甲磺酸伊马替尼”和“过敏”,“格列卫”和“过敏”均未见过过敏性休克的报道。

甲磺酸伊马替尼口服吸收迅速,达峰时间(t_{max})为 1~2 h,高脂饮食后 t_{max} 延后 1.5 h,半衰期($t_{1/2}$)为 18~22 h,患者在进食时服用,约 3 h 后开始出现不适,符合甲磺酸伊马替尼的药动学特点。本病例根据临床症状和体征该患者可诊断为过敏性休克,期间仅服用甲磺酸伊马替尼片,可以排除其他药物因素干扰,且曾出现过服用甲磺酸伊马替尼片后发生皮疹等过敏反应症状,经抗过敏治疗后症状缓解。综上所述,可以判断为甲磺酸伊马替尼致过敏性休克。

本例过敏性休克属于非常罕见的不良反应,通过对本案例的报道,旨在提示临床医生在使用本药时留意有引起过敏

[作者简介] 陈文举,男,学士,主管药师,研究方向:临床药学,电话:0379-64169469,E-mail:cwj3625@163.com